2025 年度 若手・女性研究者奨励金 レポート

研究課題	**脳梗塞後遺症治療に向けた反応性アストロサイトの誘導機構の解明**
キーワード	①脳梗塞、②反応性アストロサイト、③タンパク質間相互作用

研究者の所属・氏名等

フリガナ 氏　名	キタ　アヤミ 喜多　絢海
配付時の所属先・職位等 （令和 7 年 4 月 1 日現在）	摂南大学　薬学部　助教
現在の所属先・職位等	摂南大学　薬学部　助教
プロフィール	2020 年 3 月に大阪大学大学院 薬学研究科 創薬薬学専攻 博士後期課程を修了。博士（薬科学）を取得。博士後期課程在籍時は、生命情報解析学分野に所属し、タンパク質への人工アミノ酸導入技術の応用開発研究や、カルシウムシグナルによるエピゲノムの調節機構に関する研究に従事していました。2020 年 4 月に摂南大学 薬学部の助教に着任。現在に至るまで、複合薬物解析学研究室にて、これまで開発してきた技術を利用して、脳梗塞や精神疾患などの脳の疾患の病態に関する研究や、生薬などの天然物の作用メカニズムに関する研究を行っています。

1. 研究の概要

本研究では、脳梗塞後に出現する神経傷害性 A1 アストロサイトの誘導機構に着目し、転写因子 STAT3 と Myosin9 のタンパク質間相互作用の役割を解析した。A1 アストロサイト誘導時には、Myosin9 の mRNA 発現は変化しない一方で、タンパク質発現量が低下し、STAT3-Myosin9 相互作用が減弱することを見出した。また、Myosin9 は STAT3 の S727 リン酸化を促進し、その ATPase 活性が関与する可能性を示した。さらに、Myosin9 の ATPase 活性を阻害すると、A1 アストロサイトマーカー*C3* や炎症性サイトカイン *Tnf*、*Il1b* の発現が増加した一方、A2 アストロサイトマーカー*S100a10* には影響を与えなかった。これらの結果から、Myosin9 は A1 アストロサイトへの誘導を抑制する因子であり、STAT3-Myosin9 相互作用が減弱するメカニズムが脳梗塞後遺症に対する新たな治療標的となる可能性が示唆された。

2. 研究の動機、目的

脳梗塞後遺症は、患者の生活の質を著しく低下させるが、有効な治療法は確立されていない。梗塞脳において出現する反応性アストロサイトには、神経傷害的な A1 と神経保護的な A2 が存在する。A2 アストロサイトは脳梗塞後の神経再生過程を促進する一方、A1 アストロサイトによる神経再生の阻害は神経再生過程における有害因子のひとつである。このことから、A1 アストロサイトの出現のみを選択的に抑制することは脳梗塞後遺症の治療アプローチとなる。

梗塞脳における A1 および A2 アストロサイトの出現は、サイトカインや成長因子に誘導された複数の転写調節因子によって調節されている。これら転写調節因子は、一方の反応性アストロサイトの出現にのみ関与するわけではなく、両者の出現を調節する働きを有している。我々は、A1 アストロサイトと A2 アストロサイトの両者の出現に関与する転写因子 STAT3 の相互作用の変化を解析したところ、A1 アストロサイトが誘導される過程において、STAT3-

Myosin9 の相互作用が減弱することを見出した。そこで、本研究では、A1 アストロサイトの誘導における STAT3-Myosin9 の相互作用の役割を解明することを目的とした。

3. 研究の結果

A1アストロサイト誘導時のMyosin9の発現量について解析した。マウス大脳皮質由来アストロサイトに対して、TNFα、IL1α、C1qを共添加することでA1アストロサイトに誘導した。A1アストロサイトへの誘導開始から2時間後から24時間後において、Myosin9のタンパク質発現量は減少していた（図1A）。また、Myosin9のmRNA発現量について解析したところ、mRNA発現量に変化は見られなかった（図1B）。よって、A1アストロサイトへの誘導時におけるSTAT3-Myosin9の相互作用の減弱はMyosin9のタンパク質発現量の減少によるものであることが示唆された。

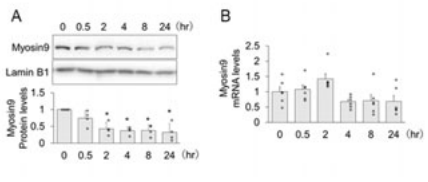


図 1 A1 アストロサイト誘導時における Myosin9 の発現量の変化
(A) タンパク質発現量 (B) mRNA 発現量

Myosin9がSTAT3のリン酸化と核移行に及ぼす影響を調べた。C6 gliomaに対してMyosin9を強制発現させ、STAT3のT705とS727のリン酸化レベル、核内のSTAT3存在量、細胞質内のSTAT3存在量を解析した。Myosin9の強制発現によって、STAT3のT705のリン酸化レベルに変化は見られなかったが、S727のリン酸化レベルは増加した（図2A）。また、核内および細胞質内のSTAT3存在量に変化は見られなかった(図2B)。

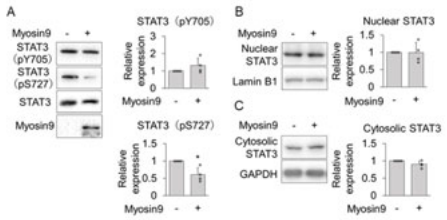


図 2 Myosin9 の強制発現による STAT3 への影響
(A) Y705、S727 のリン酸化レベル、(B) 核内存在量、(C)細胞質内存在量

次に、Myosin9のATPase活性がSTAT3のS727のリン酸化の調節に関与しているかを調べた。C6 gliomaに対して、非筋型ミオシンⅡのATPase活性阻害剤であるBlebbistatinを添加したところ、BlebbistatinはSTAT3のS727のリン酸化レベルを低下させた（図3）。このことから、Myosin9のATPase活性はSTAT3のS727のリン酸化レベルの調節に関与している可能性が示唆された。

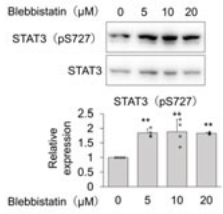


図 3 Myosin9 の ATPase 活性が STAT3 の S727 のリン酸化に及ぼす影響

Myosin9がアストロサイトの性質に及ぼす影響を明らかにするために、マウス大脳皮質由来アストロサイトにBlebbistatinを添加することで、ATPase活性を阻害し、A1アストロサイトマーカーである*C3*、A2アストロサイトマーカーである*S100a10*のmRNA発現量を解析した。Blebbistatinによって、*C3*の発現量は増加したが、*S100a10*の発現量は変化しなかった（図4）。また、A1アストロサイトで発現増加が見られる炎症性サイトカイン*Tnf*と*Il1b*のmRNA発現量について解析した。Blebbistatinによって、*Tnf*、*Il1b*ともに発現量が増加した（図4）。よって、Myosin9はA1アストロサイトへの誘導を抑制している可能性が示唆された。

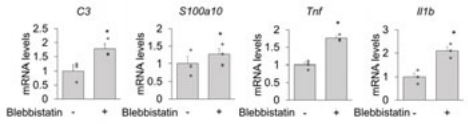
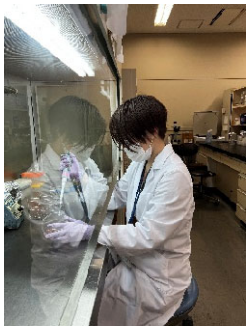


図 4 Myosin9 の ATPase 活性がアストロサイトの性質に及ぼす影響

4. 研究者としてのこれからの展望

本研究で得られた成果を基盤として、脳梗塞後遺症に対する新たな治療戦略の開発につなげるため、A1 アストロサイトにおける STAT3-Myosin9 相互作用の役割や、その相互作用が減弱するメカニズムについて、さらに研究を進めたいと考えています。本研究では、脳梗塞後遺症の発症および進展に深く関与するアストロサイトの性質変化において、タンパク質間相互作用の変化が重要な役割を担う可能性を明らかにしました。タンパク質間相互作用に着目することで、従来の単一分子を対象とした解析では捉えきれなかった病態理解に、新たな視点を提供できると考えています。今後は、脳梗塞後遺症にとどまらず、さまざまな疾患に関与するタンパク質間相互作用ネットワークの全体像の解明に取り組むことで、新たな治療戦略の開発に貢献したいと考えています。

5. 支援者（寄付企業等や社会一般）等へのメッセージ



本研究は、脳梗塞後遺症の新たな治療法の開発を目指し、アストロサイトの性質変化を制御するタンパク質間相互作用に着目して進めてまいりました。STAT3-Myosin9相互作用の変化が、病態形成に重要な役割を果たす可能性を示すことができたのは、日本私立学校振興・共済事業団の皆様および関係者の皆様からの温かいご支援の賜物です。心より感謝申し上げます。脳梗塞後遺症は、患者様ご本人だけでなく、ご家族や社会全体にも大きな影響を及ぼす疾患です。本研究で得られた知見をさらに発展させることで、病態の理解を深め、新たな治療戦略の創出につなげたいと考えています。今後も基礎研究を通じて、社会に還元できる成果を生み出せるよう努めてまいります。引き続き、ご理解とご支援を賜りますよう、よろしくお願い申し上げます。